

Samenvatting



Wat is ADHD?

ADHD is een afkorting voor Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, in de volksmond ook wel “Alle Dagen Heel Druk” genoemd. ADHD wordt gekenmerkt door aandachtsproblemen, druk (hyperactief) gedrag en impulsief gedrag. Aandachtsproblemen uiten zich bijvoorbeeld in vergeetachtigheid, dagdromen, verhoogd afleidbaar zijn en moeite hebben om de aandacht langdurig ergens bij te houden. Hyperactief gedrag omvat bijvoorbeeld rusteloosheid, buitensporig veel praten en friemelen. Impulsiviteit wordt gekenmerkt door het eruit flappen van antwoorden voordat vragen zijn afgemaakt, het moeilijk vinden om de beurt af te wachten en het vaak onderbreken van anderen (American Psychiatric Association, 1994). Hoewel de meeste ADHD-patiënten symptomen vertonen in alle drie de domeinen, geldt dit niet voor alle patiënten. Daarom is een onderscheid gemaakt in drie subtypes ADHD, te weten een subtype met voornamelijk aandachtsproblemen, een subtype met voornamelijk druk en impulsief gedrag en een subtype met problemen in alle domeinen. Er wordt wel eens beweerd dat tegenwoordig vrijwel alle kinderen ADHD hebben. Dit is echter niet waar. Onderzoeken hebben uitgewezen dat ongeveer vier tot vijf procent van de schoolgaande kinderen lijdt aan ADHD (Buitelaar, 2002). Wel kan het soms lastig blijken onderscheid te maken tussen kinderen die drukker dan gemiddeld zijn, maar geen ADHD hebben, en kinderen die werkelijke ADHD hebben. Er zijn enkele criteria om deze kinderen van elkaar te onderscheiden. Kinderen die werkelijk ADHD hebben, vertonen al symptomen voor hun zevende levensjaar. Deze symptomen zijn dermate ernstig, dat zij problemen veroorzaken bij de omgang met anderen en bij het functioneren op school. Ook zijn bij deze kinderen de problemen waarneembaar in verschillende situaties (thuis, op school, bij vriendjes thuis, etcetera) en niet gebonden aan bepaalde personen of situaties. Een kind dat bijvoorbeeld door problemen thuis tijdelijk drukker is en/of met concentratieproblemen kampt, heeft dus geen ADHD, hoewel zijn of haar gedrag in eerste instantie wat kan lijken op dat van kinderen met deze aandoening. ADHD komt ongeveer drie tot negen keer vaker voor bij jongens dan bij meisjes (Arnold, 1996) en de ernst van de symptomen neemt af met de leeftijd (Willoughby, 2003). Veruit de meeste patiënten met ADHD lijden eveneens aan één of meer andere psychiatrische aandoeningen, zoals ernstig opstandig gedrag en/of angstigheid (Gillberg et al., 2004), en gemiddeld genomen is de intelligentie iets lager dan normaal (Antshel et al., 2006).

Hoe ontstaat ADHD?

ADHD clustert binnen families. Dit houdt in dat wanneer een kind ADHD heeft, de kans drie tot vijf keer groter dan normaal is dat een broer of zus eveneens ADHD heeft (Biederman et al., 1992; Faraone et al., 1993). Uit onderzoek met tweelingen is gebleken dat ADHD voor ongeveer 76% door erfelijke factoren wordt bepaald (Faraone et al., 2005). Het wordt het meest waarschijnlijk geacht dat meerdere risicogenen een rol spelen die elk afzonderlijk maar een klein effect op de aandoening hebben (Brookes et al., 2006). Echter, tezamen zorgen deze risicogenen voor een sterk effect op de aandoening. Enkele ADHD-risicogenen zijn geïdentificeerd. Bepaalde variaties in de coderingen voor deze genen komen vaker of juist minder vaak voor bij individuen met ADHD. ADHD-risicogenen zijn voornamelijk gevonden in genen die betrokken zijn bij de overdracht van dopamine, een bepaalde stof in de hersenen. Uit eerder onderzoek is bekend geworden dat de overdracht van deze stof tussen de hersencellen afwijkend verloopt bij de meeste patiënten met ADHD en dat deze overdracht genormaliseerd kan worden door middel van methylfenidaat, beter bekend als Ritalin. ADHD wordt echter niet voor 100% door erfelijke factoren bepaald. Enkele niet-erfelijke factoren die eveneens de kans kunnen vergroten op het krijgen van ADHD zijn: complicaties tijdens de zwangerschap en/of de bevalling, het gebruik van drugs, sigaretten en/of alcohol van de moeder tijdens de zwangerschap, en te vroeg en/of met een te laag gewicht geboren worden. Andere factoren kunnen ook zijn veel conflicten binnen het gezin, lage sociaal economische status van de ouders en psychische problemen bij de ouders (Biederman et al., 2002; Max et al., 2002; Milberger et al., 1997).

Neuropsychologie en ADHD

Neuropsychologie is een tak van de psychologie en houdt zich bezig met de relatie tussen hersenen en denken/gedrag. De basis van deze tak van psychologie vormt de hypothese dat gedragingen niet los kunnen worden gezien van hun biologische oorsprong in de hersenen. In neuropsychologisch onderzoek wordt bijvoorbeeld vaak gebruik gemaakt van apparatuur die de hersenactiviteit kan meten zoals EEG (ElectroEncefaloGrafie) of fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging), maar veelal ook van computertaken die ontworpen zijn om bepaalde hersenfuncties te manipuleren en zodoende te meten. Veel neuropsychologisch onderzoek richt zich op de zogeheten “cognitieve functies”, zoals aandacht, geheugen en het vermogen gedragingen te remmen. Klinisch neuropsychologisch onderzoek probeert te achterhalen welke hersenfuncties zijn aangedaan bij bepaalde patiëntengroepen om zo meer inzicht te krijgen in de

Samenvatting

mogelijk biologische basis van de aandoening. Klinisch neuropsychologisch onderzoek bij patiënten met ADHD heeft uitgewezen dat deze mensen voornamelijk problemen hebben in de zogeheten “executieve functies”. Executieve functies kunnen worden gedefinieerd als de capaciteiten die het een individu mogelijk maken onafhankelijk, doelgericht, en zelf onderhoudend gedrag te vertonen. Voorbeelden van executieve functie problemen bij patiënten met ADHD zijn moeite hebben om informatie te onthouden en de neiging hebben tot ontremd gedrag. Deze verminderde executieve functies lijken veroorzaakt te worden door subtiele afwijkingen in het functioneren van de voorste hersendelen (prefrontale cortex). Naast afwijkingen in executieve functies, zijn er bij patiënten met ADHD ook afwijkingen gevonden in minder complexe functies, zoals motoriek. Kinderen met ADHD zijn motorisch vaak onhandig en hebben een slechte motorische timing en coördinatie. Mogelijk heeft dit te maken met subtiele afwijkingen die gevonden zijn in hersengebieden die sterk betrokken zijn bij motorische functies, zoals de kleine hersenen (het cerebellum).

Het onderzoek in dit proefschrift

Hoewel ADHD dus grotendeels door erfelijke factoren bepaald wordt, blijkt het vinden van risicogenen tot nu toe niet eenvoudig. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de grote variatie op gedragsmatig niveau (ook wel fenotype genoemd) en op genetisch niveau (ook wel genotype genoemd) (Buitelaar, 2005; Gottesman & Gould, 2003). Dit houdt in dat kinderen die ADHD hebben, erg van elkaar kunnen verschillen in de uiting van de aandoening (bijvoorbeeld in het aantal en de ernst van de symptomen en/of de soort andere psychiatrische problemen naast ADHD) en van elkaar kunnen verschillen in de (genetische) risicofactoren die aanleiding hebben gegeven tot het krijgen van ADHD. ADHD hoeft dus niet bij alle kinderen door dezelfde genen veroorzaakt te worden. Om deze redenen, en wegens het kleine effect van ieder individueel gen op ADHD, is er tot nu toe maar een klein aantal genen ontdekt dat waarschijnlijk het risico vergroot om ADHD te krijgen.

Daarom is geopperd dat neuropsychologisch onderzoek een bijdrage kan leveren aan het vinden van ADHD-risicogenen en aan het ontrafelen van hoe deze risicogenen de kans vergroten op het ontwikkelen van ADHD. Er wordt verondersteld dat neuropsychologische functies sterker erfelijk bepaald worden dan de waarneembare symptomen van ADHD, omdat neuropsychologische functies onder directere controle staan van risicogenen dan symptomen van ADHD (Waldman, 2005). Zeer globaal weergegeven, wordt ervan uitgegaan dat

Samenvatting

neuropsychologische functies een link vormen tussen risicogenen en ADHD. Een bepaalde genetische variatie heeft daarom een sterker effect op een neuropsychologische maat dan op een symptoom van ADHD en is zo makkelijker te ontdekken. Een ander voordeel van neuropsychologische maten is dat deze veelal kwantitatief zijn en niet simpelweg aan- of afwezig zoals een ADHD symptoom. Op deze manier kunnen alle kinderen betrokken worden in de analyses in plaats van alleen de kinderen die daadwerkelijk het symptoom vertonen. Hierdoor worden de analyses krachtiger en is de kans groter om een (klein) genetisch effect te ontdekken.

Als neuropsychologische functies een link vormen tussen risicogen en ADHD worden ze ook wel “endofenotypes” genoemd: Onderliggende kwetsbaarheidstrekken die een risico markeren voor het ontwikkelen van ADHD (Castellanos & Tannock, 2002). Bijvoorbeeld, een risicogen kan ervoor zorgen dat het vermogen om je gedrag te remmen verminderd is. Dit verminderde vermogen kan zich vervolgens uiten in moeite hebben om impulsen onder controle te houden waardoor antwoorden eruit flappen voor de vragen zijn afgemaakt. Voorbeelden van andere endofenotypes zijn een hoog bloedsuiker gehalte, een hoog cholesterol gehalte en een hoog vetpercentage. Deze factoren zijn kwantitatief van aard, zijn (deels) genetisch bepaald en kunnen gezamenlijk het risico verhogen om uiteindelijk een hartaanval te veroorzaken. Op deze manier kunnen neuropsychologische functies ook gezien worden: als een kind meerdere neuropsychologische zwaktes heeft, neemt de kans op ADHD toe.

Niet alle neuropsychologische functies zijn per definitie endofenotypes, omdat het mogelijk is dat neuropsychologische functies niet door ADHD-risicogenen beïnvloedt worden. Daarom zijn er enkele criteria opgesteld waaraan een neuropsychologische functie moet voldoen, voordat de functie een kandidaat endofenotype is. Ten eerste moet de neuropsychologische functie erfelijk zijn, waarbij (deels) dezelfde genen een invloed hebben op de neuropsychologische functie en ADHD. Ten tweede moet de neuropsychologische functie gerelateerd zijn aan ADHD: kinderen met ADHD moeten te onderscheiden kunnen zijn op basis van de neuropsychologische functie van kinderen zonder ADHD. Ten derde moet de neuropsychologische functie eveneens afwijken in broers en zussen van kinderen met ADHD die zelf niet de aandoening hebben, omdat het waarschijnlijk is dat deze broers en zussen drager zijn van een deel van de ADHD-risicogenen. Gemiddeld genomen delen broers en zussen vijftig procent van de genen die ze van hun ouders hebben gekregen. Daarom is het waarschijnlijk dat broers en zussen zonder de aandoening toch een deel van de ADHD-risicogenen dragen als ze een broer of zus met ADHD hebben. Als de neuropsychologische functie werkelijk een verhoogde genetische gevoeligheid voor ADHD blootlegt, moet de neuropsychologische functie onderscheid kunnen maken tussen enerzijds broers en zussen zonder ADHD maar met een

verhoogd genetisch risico, en anderzijds controlekinderen zonder ADHD maar ook zonder verhoogd genetisch risico.

De vraagstellingen van dit onderzoek

De hoofddoelstelling van dit proefschrift betreft het onderzoeken van de bruikbaarheid van neuropsychologische maten als endofenotypes (onderliggende kwetsbaarheidstrekken) voor ADHD. Om dit te bewerkstelligen, is een groot aantal neuropsychologische functies onderzocht in 816 kinderen en adolescenten met ADHD, broers en zussen, en controlekinderen. Eveneens is er DNA materiaal verkregen van deze kinderen en hun ouders. De neuropsychologische testbatterij bestond uit vijf taken die executieve functies kunnen meten (zoals het vermogen gedragingen te remmen en het geheugen om visuele en verbale informatie te kunnen onthouden en manipuleren) evenals vijf taken die motorische functies kunnen meten. Het proefschrift is opgedeeld in drie gedeeltes die elk een vraagstelling proberen te beantwoorden. In deel 1 staat de vraagstelling centraal welke neuropsychologische functies voldoen aan enkele belangrijke criteria van een endofenotype die onderzocht kunnen worden in broers en zussen, namelijk of kinderen met ADHD gemiddeld genomen problemen laten zien in de neuropsychologische functie, of soortgelijke problemen te meten zijn in hun broers en zussen die zelf geen ADHD hebben, en of broers en zussen op elkaar lijken voor wat betreft de neuropsychologische functie. In deel 2 wordt onderzocht hoe endofenotypes (de neuropsychologische functies) relateren aan het fenotype van ADHD en welke factoren daarbij mogelijk ook een rol spelen. In deel 3 wordt bekeken of de neuropsychologische functies beïnvloed worden door bekende ADHD-risicogenen en of ze bruikbaar zijn om mogelijk nieuwe ADHD-risicogenen te ontdekken.

Wat zijn de belangrijkste bevindingen?

Uit de resultaten in deel 1 blijkt dat de meerderheid van de onderzochte neuropsychologische functies kandidaat endofenotypen zijn. Op vrijwel alle neuropsychologische taken presteert de groep van kinderen met ADHD minder goed dan de groep controlekinderen. Zelfs de broers en zussen van kinderen met ADHD die zelf niet aan de stoornis lijden (doch met een verhoogd genetisch risico) presteren slechter dan controlekinderen op de meeste taken. Bijna alle executieve taken, enkele motorische taken, en zelfs de verwerking van tast (zoals het gewaarworden van een prikje op de huid) blijken niet geheel normaal te functioneren bij

Samenvatting

kinderen met ADHD en hun broers en zussen zonder de aandoening. Ook lijken de neuropsychologische functies van broers en zussen op elkaar: Wanneer een kind moeite heeft met een taak, is de kans groot dat broers en zussen van dit kind daarmee ook moeite zullen hebben. Wel lijkt geconcludeerd te kunnen worden dat executieve functies betere endofenotypes zijn dan motorische functies.

De resultaten in deel 2 laten zien dat neuropsychologische taken met een gemiddelde nauwkeurigheid kunnen voorspellen of een kind ADHD heeft, een broer of zus is, of een controlekind is. Dit geeft aan dat de groepen gemiddeld genomen van elkaar verschillen, maar dat er deels een overlap bestaat tussen de drie groepen in neuropsychologisch functioneren. Een gedeelte van de kinderen met ADHD presteert vergelijkbaar als een gedeelte van de broers en zussen en een gedeelte van de controlekinderen. Uit de resultaten blijkt ook dat de groepsverschillen op het niveau van het endofenotype (neuropsychologie) en fenotype (ADHD) even groot zijn bij broers en zussen en controlekinderen. Dit houdt in dat de mate van neuropsychologische afwijking van deze broers en zussen proportioneel is ten aanzien van hun gedragsmatige afwijking. De groepsverschillen voor endofenotype en fenotype blijken echter niet even groot bij kinderen met ADHD en controlekinderen. Kinderen met ADHD hebben een ernstigere mate van ADHD dan verwacht kan worden op basis van hun neuropsychologische afwijkingen. Mogelijk spelen er dus andere factoren mee die het ADHD gedrag verergeren bij deze kinderen. De relatie endofenotype – fenotype blijkt gelijk in jongens en meisjes, gelijk wanneer het ADHD gedrag beoordeeld wordt door ouders en leerkrachten, gelijk voor hoog en laag intelligente kinderen, en waarschijnlijk gelijk voor kinderen en adolescenten. De relatie endofenotype – fenotype lijkt aldus robuust en niet beïnvloed te worden door allerlei factoren. Ook komt uit de resultaten naar voren dat ADHD-endofenotypen relateren aan andere aandoeningen die vaak voorkomen bij kinderen met ADHD, wat er mogelijk op wijst dat deze aandoeningen door dezelfde (genetische) factoren worden beïnvloed als ADHD. Verder blijkt uit de resultaten dat broers en zussen meer op elkaar lijken voor wat betreft enkele neuropsychologische maten dan voor wat betreft ADHD maten. Dit kan wijzen op een sterkere genetische bepaaldheid van deze neuropsychologische maten dan van de ADHD maten, waardoor deze neuropsychologische maten bruikbaar lijken in genetisch onderzoek naar ADHD.

De resultaten uit deel 3 laten zien dat het gen dat te maken heeft met het transporteren van de stof dopamine (*DAT1*) niet gerelateerd is aan executieve functies, maar mogelijk wel aan motorische functies. Het omgekeerde blijkt waar voor een gen dat te maken heeft met het opvangen van de stof dopamine (*DRD4*). Dit gen blijkt wel gerelateerd te zijn aan executieve, maar niet aan motorische functies. Dit verschil heeft mogelijk te maken met de locatie waar

Samenvatting

beide genen tot expressie komen: *DAT1* heeft voornamelijk invloed op hersendelen die betrokken zijn bij motoriek en het niet kunnen uitstellen van beloning, terwijl *DRD4* voornamelijk tot expressie komt in hersendelen die betrokken zijn bij executieve functies. Een interessant resultaat is dat bij beide genen de bevindingen anders en/of sterker zijn in de groep met adolescenten (11,5 – 19 jaar) in vergelijking tot de groep met kinderen (5 – 11,5 jaar). Mogelijk hebben deze dopaminerge genen alleen effect later in de ontwikkeling. Ook is het mogelijk dat het hebben van ADHD op latere leeftijd een sterker genetisch bepaalde vorm is dan een vorm van ADHD die normaliseert tijdens de adolescentie, aangezien de ernst van ADHD in de veel gevallen vermindert met de leeftijd. In een ander hoofdstuk blijkt dat een gen wat betrokken is bij de afbraak van meerdere stoffen in de hersenen (het *MAOA* gen) gerelateerd is aan motor controle bij jongens en aan het ruimtelijk visueel geheugen in meisjes. Daarnaast was niet alleen de neuropsychologische functie waar het gen effect op had verschillend tussen jongens en meisjes, maar ook de richting van het effect verschilde tussen beide sekses: bij jongens verslechterde de motorische controle, terwijl bij meisjes het ruimtelijk visueel geheugen verbeterde. Deze bevindingen leveren een eerste voorzichtig bewijs dat ADHD bij jongens en meisjes door verschillende genetische en neuropsychologische mechanismen veroorzaakt kan worden. De koppeling van neuropsychologische maten aan bekende ADHD-risicogenen lijkt dus een bijdrage te leveren aan het inzicht in de functie van deze genen bij ADHD. Ten slotte blijken verschillende neuropsychologische maten bruikbaar te zijn om genetische signalen op te pikken die nog niet eerder gevonden zijn met gebruik van gewone ADHD-maten. Zo kunnen neuropsychologische maten mogelijk bijdragen aan het ontdekken van nieuwe ADHD-risicogenen.

Wat dragen deze bevindingen bij?

De resultaten uit dit proefschrift laten zien dat neuropsychologische maten kunnen bijdragen aan het verder ontrafelen van de genetische basis van ADHD en het beter begrijpen hoe de aandoening ontstaat. Met deze toenemende kennis bestaat de hoop ADHD eerder te kunnen diagnosticeren en mogelijk zelfs te genezen door middel van bijvoorbeeld getherapie. Dit laatste blijft echter een omstreden punt aangezien onduidelijk is, waar de 'normale' persoonlijkheid eindigt en ADHD begint. De vraag blijft immers waar het onderscheid ligt tussen een drukker dan gemiddeld kind en een kind met ADHD. Daarnaast is de relatie tussen een risicogen en ADHD klein. ADHD-risicogenen komen veelvuldig voor bij personen zonder

Samenvatting

ADHD, evenals vele personen met ADHD geen drager zijn van bekende ADHD-risicogenen. Gentherapie is op korte termijn daarom geen behandelmogelijkheid, waardoor zal blijven worden vertrouwd op medicamenteuze en/of gedragsmatige behandelingen. Neuropsychologisch onderzoek kan echter wel een toegevoegde waarde hebben voor het standaard diagnosticerings- en behandeltraject. Door het opstellen van een cognitief profiel met sterke en zwakke punten van een kind, kan bekeken worden waar een kind mee geholpen kan worden. Een kind met bijvoorbeeld een relatief zwak geheugen kan geholpen worden door geheugentraining of externe geheugen-ondersteunende middelen. Daarnaast kan de cognitieve ontwikkeling van een kind gevolgd worden en eventuele vooruitgang tijdens de behandeling geobjectiveerd worden. De resultaten uit dit proefschrift wijzen uit dat neuropsychologische kwetsbaarheden aanwezig kunnen zijn bij broers en zussen van kinderen met ADHD, ondanks het feit dat zij zelf de aandoening niet hebben. Deze kwetsbaarheden vertalen zich mogelijk in moeilijkheden op school die gemakkelijk over het hoofd zouden kunnen worden gezien in de afwezigheid van de duidelijk waarneembare symptomen van ADHD. Deze kinderen zijn wellicht gebaat bij neuropsychologisch onderzoek en training van hun zwakkere cognitieve vaardigheden.

Toekomstig onderzoek

Mogelijk zal er een vervolgonderzoek plaatsvinden waarbij de ouders en kinderen nogmaals gevraagd wordt om mee te doen. Een aantal zaken kan dan verder worden onderzocht. Ten eerste is het dan mogelijk om extra maten af te nemen, zoals structurele en functionele MRI. Deze maten zijn in eerste instantie niet afgenomen omdat zij erg duur en tijdrovend zijn, maar zijn mogelijk nog beter bruikbaar in genetisch onderzoek naar ADHD dan neuropsychologische computertaken. Daarnaast kan de neuropsychologische testbatterij iets worden aangepast, waarbij minder geschikte taken weg kunnen worden gelaten en nieuwe taken kunnen worden toegevoegd waarvan het vermoeden bestaat dat zij kansrijke endofenotypen zijn. Een tweede doel is om ook de ouders neuropsychologisch te onderzoeken. Op deze manier kan bestudeerd worden in hoeverre neuropsychologische kwetsbaarheidstrekken overerven en hoe deze trekken in relatie staan tot ADHD bij volwassenen, aangezien een substantieel deel van de ouders zelf ook (trekken van) ADHD zal hebben. Ten slotte kan uit het vervolgonderzoek blijken welke kinderen nog steeds ADHD hebben, welke niet meer, of welke nu wel en eerst niet. Misschien dat het mogelijk blijkt de ernst van de ADHD op lange termijn te voorspellen aan de hand van het neuropsychologisch functioneren enkele jaren eerder.

Samenvatting